

PCT
WELTORGANISATION FÜR
Internationale
ANMELDUNG VERÖFFENTLICHUNG
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF



WO 9605837A1

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 31/54, C07D 279/30, 279/28, 279/26, 417/12		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/05837
A1		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Februar 1996 (29.02.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03212		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1995 (14.08.95)		
(30) Prioritätsdaten: P 44 30 091.3 25. August 1994 (25.08.94) DE		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): URBAHNS, Klaus [DE/DE]; Pahlkestrasse 3, D-42115 Wuppertal (DE). HEINE, Hans-Georg [DE/DE]; Am Heckerhof 14, D-47800 Krefeld (DE). JUNGE, Bodo [DE/DE]; Spieckern 46, D-42399 Wuppertal (DE). SCHOHE-LOOP, Rudolf [DE/DE]; Amdtstrasse 10a, D-42327 Wuppertal (DE). SOMMERMEYER, Henning [DE/DE]; Salvatorstrasse 25, D-51061 Köln (DE). GLASER, Thomas [DE/DE]; Wiedenhof 8, D-51491 Overath (DE). WITTKA, Reilinde [DE/DE]; Heidestrasse 21, D-51069 Köln (DE). DE VRY, Jean-Marie-Viktor [BE/DE]; Adelenhof 36, D-51503 Rösrath (DE).		
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.

Best Available Copy

(54) Title: **USE OF N-SUBSTITUTED PHENOTHIAZINES**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON N-SUBSTITUIERTEN PHENOTHIAZINEN**

(57) Abstract

The invention concerns the use of N-substituted phenothiazines for producing drugs for treating cerebral disorders. The invention also concerns novel active substances prepared by reacting phenothiazine with the appropriate acids, esters or amides or by reacting phenothiazine carboxylic acid halides with amines. The active substances are in particular suitable for treating dementia, depression and learning and memory disorders caused by old age.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von N-substituierten Phenothiazinen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von cerebralen Erkrankungen. Ebenso betrifft die Erfindung neue Wirkstoffe, die durch Umsetzung von Phenothiazin mit den entsprechenden Säuren, Estern oder Amidinen oder durch Umsetzung der Phenothiazincarbonsäurehalogenide mit Aminen hergestellt werden. Die Wirkstoffe eignen sich insbesondere zur Behandlung von Demenzen sowie altersbedingten Lern- und Gedächtnisstörungen und Depressionen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

- 1 -

5

Verwendung von N-substituierten Phenothiazinen

10

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von N-substituierten Phenothiazinen zur Herstellung von Arzneimitteln, neue Wirkstoffe, ein Verfahren zu deren Herstellung, insbesondere die Verwendung als cerebral wirksame Mittel.

15

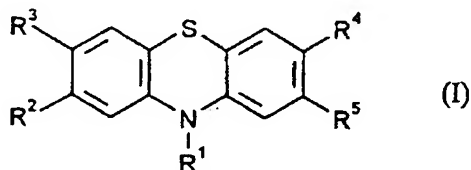
Es ist bereits bekannt, daß 10-Carboxamidsubstituierte Phenothiazine eine Antitumor Wirkung besitzen [vgl. JP 561 66 183 A2, 1981]. Außerdem werden in der Publikation US 4 833 138 Phenothiazinderivate zur Behandlung von neurotoxischen Erkrankungen beschrieben. Weiterhin werden in der Publikation [Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 173 (1), 44 - 55, (1968)] Effekte einiger

20

Phenothiazine in dem intrapleural fluid Test aufgeführt.

Es wurde nun gefunden, daß N-substituierte Phenothiazine der allgemeinen Formel (I),

25



in welcher

30

R¹ für einen Rest der Formel $-(CH_2)_a-CO-R^6$, $-(CH_2)_a-CO-NR^7R^8$ oder $-(CH_2)_b-R^9$ steht,

worin

35

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

b eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

- 2 -

- R⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,
- 5 R⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,
- 10 R⁸ Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Pyridyl, Phenyl, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Pyridyl substituiert ist,
- oder
- 15 R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Morpholin-, Azacycloheptyl- oder Pyrrolidinyrning bilden,
- 20 R⁹ Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R², R³, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl stehen,
- 25 und deren Salze überraschenderweise eine modulierende Wirkung auf Kaliumkanäle besitzen und somit geeignet sind zur Verwendung bei der Bekämpfung von Erkrankungen des Zentralen Nerven Systems (ZNS) und der Sichelzellenanämie.
- Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.
- 30 Physiologisch unbedenkliche Salze sind im allgemeinen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen
- 35 Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumar-

säure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen existieren, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Antipoden als auch die Racemformen sowie die Diastereomerenmische. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in
10 die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

15

R^1 für einen Rest der Formel $-(CH_2)_a-CO-R^6$, $-(CH_2)_a-CO-NR^7R^8$ oder $-(CH_2)_b-R^9$ steht,

worin

20

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

b eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

25

R^6 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

30

R^7 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,

R^8 Wasserstoff, Pyridyl, Phenyl, Amino, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4

- 4 -

Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Pyridyl substituiert ist,

oder

5

R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Morpholin-, Azacycloheptyl- oder Pyrrolidinytring bilden,

10

R^9 Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^2 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,

15

R^3 und R^4 für Wasserstoff stehen,

und deren Salze,

bei der Bekämpfung von Erkrankungen des ZNS.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

25

R^1 für einen Rest der Formel $-(CH_2)_a-CO-R^6$, $-(CH_2)_a-CO-NR^7R^8$ oder $-(CH_2)_b-R^9$ steht,

worin

30

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

b eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

- 5 -

R⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

5 R⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,

10 R⁸ Wasserstoff, Pyridyl, Phenyl, Amino, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Pyridyl substituiert ist,

oder

15 R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Morpholin-, Azacycloheptyl- oder Pyrrolidinyling bilden,

20 R⁹ Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R² und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,

25 R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

und deren Salze,

bei der Bekämpfung von Erkrankungen des ZNS.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

35 Sie sind Kanalmodulatoren mit Selektivität für Calciumabhängige Kalium-Kanäle großer Leitfähigkeit (BK(Ca)-Kanäle), insbesondere des zentralen Nervensystems.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften können sie für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von zentral degenerativen Erkrankungen eingesetzt werden, wie zum Beispiel bei Auftreten von Demenzen wie Multiinfarktdemenz (MID), primär degenerativer Demenz (PDD), präseniler und
5 seniler Demenz vom Typ der Alzheimerschen Krankheit, HIV-Demenz und andere Demenzformen. Ferner sind sie geeignet zur Behandlung von Parkinsonscher Krankheit oder amyotrophischer Lateralsklerose sowie multipler Sklerose.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen im Alter, des hirnorganischen Psychosyndroms (HOPS, Organic Brain Syndrom, OBS) und von altersbedingten Gedächtnisstörungen (age associated memory
10 impairment, AAMI).

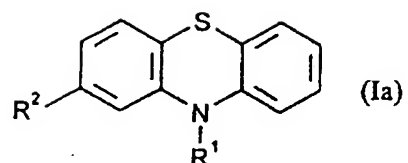
Sie sind geeignet zur Prophylaxe, zur Behandlung und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Durchblutungsstörungen wie cerebraler Ischämien, Schlaganfällen, Schädel-Hirn-Traumata und von Subarachnoidalblutungen.
15

Sie sind wertvoll zur Behandlung von Depressionen und Psychosen, z.B. Schizophrenie. Außerdem eignen sie sich zur Behandlung von Störungen der neuroendokrinen Sekretion sowie der Neurotransmittersekretion und damit zusammenhängenden gesundheitlichen Störungen wie Manie, Alkoholismus, Drogenmißbrauch, Sucht oder krankhaftem Eßverhalten. Weitere Anwendungsgebiete sind die Behandlung von Migräne, Schlafstörungen und von Neuropathien. Darüber
20 hinaus sind sie als Schmerzmittel geeignet.

Die Wirkstoffe sind ferner geeignet zur Behandlung von Störungen des Immunsystems, insbesondere der T-Lymphocyten-Proliferation und zur Beeinflussung der glatten Muskulatur, insbesondere von Uterus, Harnblase und Bronchialtrakt und zur Behandlung damit zusammenhängender Krankheiten wie z.B. Asthma und
25 urinärer Inkontinenz und zur Behandlung von Bluthochdruck, Arrhythmie, Angina und Diabetes.
30

Die Erfindung betrifft außerdem neue Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

- 7 -

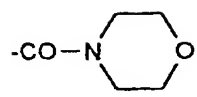
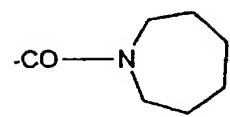


und deren Salze

5 mit den in der folgenden Tabelle angegebenen Substituentenbedeutungen:

	R ¹	R ²
		H
	-CO-N(CH ₃)-C ₆ H ₅	H
10	-CO-(CH ₂) ₃ -Cl	Cl
	-CO-(CH ₂) ₃ -Cl	H
	-CO-N((CH ₂) ₃ CH ₃) ₂	H
	-CO-N(CH ₃)-C ₆ H ₁₁	H
	-(CH ₂) ₂ -CO-NH-C ₂ H ₅	Cl
15	-(CH ₂) ₂ -CO-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Cl
	-(CH ₂) ₂ -CO-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H
	-(CH ₂) ₂ -CO-NH-CH ₂ -	Cl
	-(CH ₂) ₂ -CO-NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
	-(CH ₂) ₂ -CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	H
20	-CO-N	H

- 8 -

R ¹	R ²
	H
	H
-CH ₂ -CO-NH-(CH ₂) ₃ CH ₃	H
-CH ₂ -CO-NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
5 -CH ₂ -CO-NH-C ₂ H ₅	H
-CH ₂ -CO-NH((CH ₂) ₂ CH ₃) ₂	H

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden hergestellt, indem man

10

entweder direkt Phenothiazin mit den entsprechenden Säuren, Estern oder Amiden der allgemeinen Formel (II)



15

in welcher

E für eine typische Abgangsgruppe, wie beispielsweise Chlor oder Iod, bevorzugt für Chlor steht,

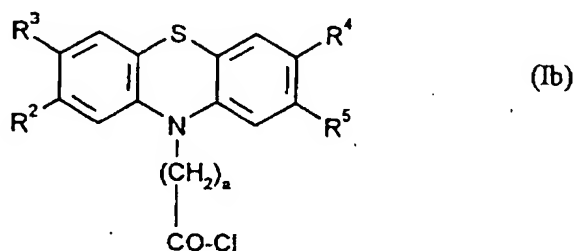
20

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, gegebenenfalls unter Schutzgasatmosphäre umgesetzt

oder

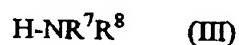
25

im Falle der Amide $-(CH_2)_a-CO-NR^7R^8$ ausgehend von den entsprechenden Säurechloriden der allgemeinen Formel (Ib)



R^2 bis R^5 und a die angegebene Bedeutung haben,

10 mit Aminen der allgemeinen Formel (III)



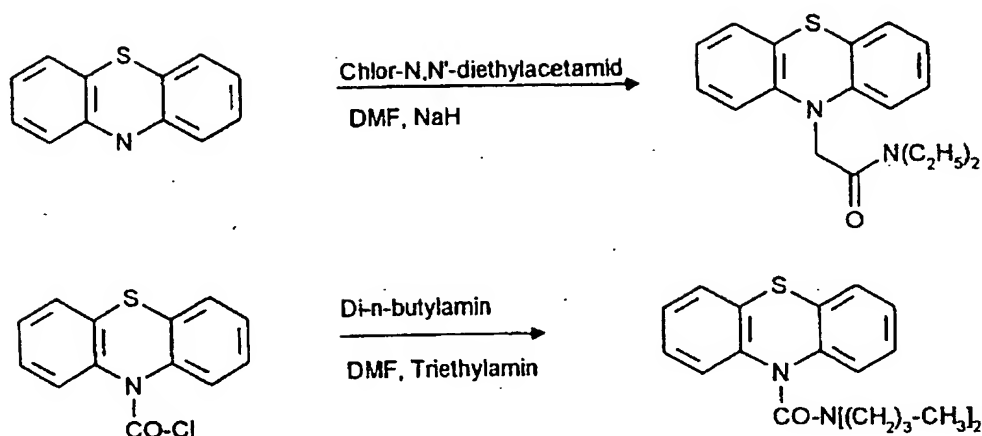
in welcher

15 R^7 und R^8 den angegebenen Bedeutungsumfang haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer weiteren Base und gegebenenfalls unter Schutzgasatmosphäre umgesetzt.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

- 10 -



Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt
 5 Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylenglykoldimethylether, Acetonitril, oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol. Ebenso ist
 10 es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie
 15 beispielsweise Piperidin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind in Abhängigkeit der jeweiligen Reaktionsschritte Triethylamin und Natriumhydrid.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren ist das Verhältnis der an
 20 der Reaktion beteiligten Stoffe beliebig. Im allgemeinen arbeitet man jedoch bei molaren Mengen der Reaktanden.

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im
 25 allgemeinen arbeitet man zwischen -10°C und +150°C, vorzugsweise zwischen 0°C und +100°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.

- 11 -

Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (z.B. 0,5 bis 3 bar) durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Für einige Reaktionsschritte ist die Umsetzung unter Schutzgasatmosphäre angebracht.

- 10 Zur Aktivierung der Carbonsäure eignen sich die üblichen Reagenzien wie anorganische Halogenide, beispielsweise Thionylchlorid, Phosphortrichlorid oder Phosphorpentachlorid, oder Carbonyldiimidazol, Carbodiimide wie Cyclohexylcarbodiimid oder 1-Cyclohexyl-3-[2-(N-methylmorpholino)ethyl]-carbodiimid-p-toluolsulfonat oder N-Hydroxyphthalimid oder N-Hydroxy-benztriazol.

- 15 Die enantiomerenreinen Verbindungen sind auch zugänglich durch Chromatographie der racemischen Ester auf chiralen Phasen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind bekannt.

- 20 Die Phenothiazin-10-carbonsäurechloride der allgemeinen Formel (Ia) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise wie oben beschrieben durch Umsetzung von Phenothiazin mit den entsprechenden Säurechloriden hergestellt werden.

- 25 Bekannt sind Nomenklaturname Phenothiazin-10-carbonsäure-NN-di-n-propylamid (US 4 833 138); Nomiglaturname 3-(Phenothiazin-10-yl)propionsäuremethylester (WO 9 412 621; WO 9 412 619) und Nomenklaturname 3-(2-Chlorphenothiazin-10-yl)propionsäuremethylester (US 2 820 031(1953)).

⁸⁶Rubidium-Efflux aus C6-BU1-Glioma-Zellen

Die Versuche wurden mit geringfügigen Veränderungen entsprechend der von Tas et al. (Neurosci. Lett. 94, 279-284, (1988)) beschriebenen Methode durchgeführt.
5 Dazu werden Ratten C6-BU1-Glioma-Zellen verwendet.

Aus den durch Flüssigkeitszintillation gewonnenen Daten wird die durch Ionomycin hervorgerufene Erhöhung des Rb-Effluxes über den Basalefflux berechnet und als 100 % gesetzt. Die Stimulationen in Gegenwart von
10 Prüfsubstanzen werden dann auf diesen Wert bezogen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) / (Ia) / (Ib)
15 enthalten, oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden
20 sein.

Neben den Wirkstoffen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

25 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe in
30 Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 1 mg/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und vom Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

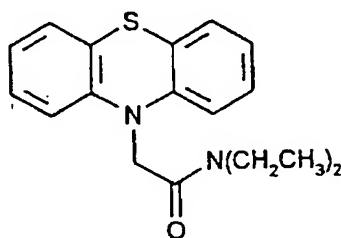
Schlüssel für die DC-Laufmittelgemische:

- a) : Ammoniak/MeOH/CHCl₃/AcOEt/n-Hexan 1:10:100:1,7:3
- 10 b) : Toluol / AcOEt 10:1
- c) : Toluol / AcOEt 3:1
- d) : Toluol / AcOEt 1:1

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

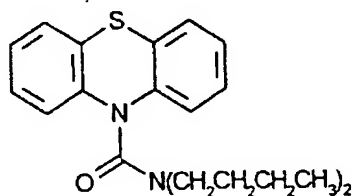
5 (Phenothiazin-10-yl)-essigsäure-N,N-diethylamid



29,9 g (150 mmol) Phenothiazin werden in 400 ml Dimethylformamid unter
10 Stickstoff bei 25°C portionsweise mit insgesamt 3,9 g (160 mmol) Natriumhydrid
versetzt. Nach 30 min. Nachrühren werden 25,0 g (160 mmol) 2-Chlor-N,N'-
diethylacetamid (97%) in 50 ml Dimethylformamid innerhalb von 30 Minuten
zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei 25°C wird der Ansatz auf Eis gegeben
und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird 2 mal mit
15 Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im
Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an 1000 g Kieselgel mit
Toluol/Ethylacetat (Gradient) chromatographiert und liefert 18,8 g farblose
Kristalle. Schmp. 129-130°C (aus Dichlormethan/Diethylether).

20 Beispiel 2

Phenothiazin-10-carbonsäure-N,N-di-n-butylamid

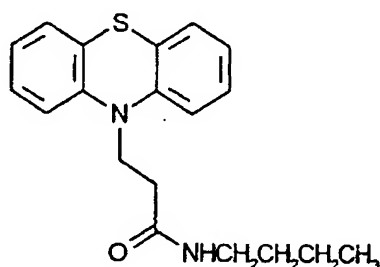


25 5,3 g (20 mmol) Phenothiazin-10-carbonsäurechlorid werden in 80 ml
Dichlormethan bei 0°C nacheinander mit 2,6 g (20 mmol) Di-n-butylamin sowie
2,8 g (20 mmol) Triethylamin versetzt und 72 h bei 25°C gerührt. Die

Reaktionslösung wird mit 1 n Salzsäure versetzt, anschließend mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Blitzchromatographie) und ergibt 4,5 g (63%) farblose Kristalle. Schmp. 42-43°C (aus Petrolether, Sdp. 40°C).

Beispiel 3

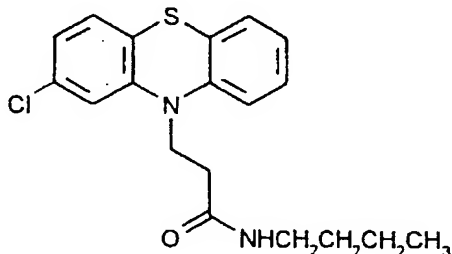
3-(Phenothiazin-10-yl)-propionsäure-N-n-butylamid



4,2 g (150 mmol) 3-(Phenothiazin-10-yl)-propionsäuremethylester und 2,2 g (30 mmol) n-Butylamin werden unter Stickstoff 18 h auf 100°C erhitzt. Das in 60 ml Methylenchlorid aufgenommene Reaktionsprodukt wird mit 1 N Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (4,9 g) wird über Kieselgel (Blitzchromatographie) filtriert. Man erhält 4,8 g (98% d.Th.) farblose Kristalle. Schmp. 106-107°C (aus Dichlormethan/Petrolether).

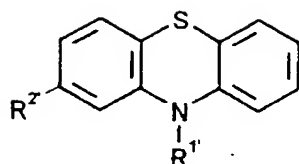
Beispiel 4

3-(2-Chlor-phenothiazin-10-yl)-propionsäure-N-n-butylamid

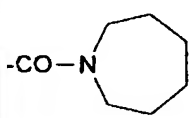


Zu 5,1 g (16 mmol) 3-(2-Chlor-phenothiazin-10-yl)-propionsäurechlorid in 100 ml Dichlormethan werden unter Eiskühlung und Rühren nacheinander 1,2 g (16 mmol) n-Butylamin und 1,6 g (2,2 ml, 16 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach 20 h Rühren bei 25°C wird die Reaktionslösung in Eiswasser eingetragen und mit Ammoniakwasser alkalisch gestellt (pH 9). Extrahieren mit Dichlormethan, Waschen der Dichlormethanextrakte mit Wasser und anschließendes Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat liefern nach Eindampfen im Vakuum und Chromatographie des Rückstands an Kieselgel (100 g) mit Toluol/Ethylacetat 5,3 g kristallines Produkt. Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether ergibt 4,2 g (36% d.Th.) der Titelverbindung. Schmp. 89-91°C.

In Analogie zu den oben aufgeführten Herstellungsvorschriften werden die in den Tabellen 1, 2 und 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 1:

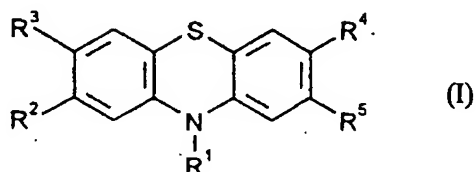
Bsp.- Nr.	R ^{2'}	R ^{1'}	Ausbeute (% d.Th.) Fp. (°C)	R _f [*]
5	H	-CO-NH-	92 / 148-152	0,42 / a
6	H	-CO-(CH ₂) ₃ -Cl	70 / 93-6	0,41 / b
7	Cl	-CO-(CH ₂) ₃ Cl	62 / 109-12	0,59 / b
8	Cl	-(CH ₂) ₂ -CO-NH-CH ₂ -	42 / 128-9	0,49 / g
9	H	-(CH ₂) ₂ -CO-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	73 / 131-3	0,67 / b
10	Cl	-(CH ₂) ₂ -CONH-(CH ₂) ₂ CH ₃	36 / 112-4	0,21 / c
11	Cl	-(CH ₂) ₂ -CO-NHC ₂ H ₅	5 / 109-10	0,17 / c
12	H	-CO-N	82 / 134-37	0,26 / b
13	H	-CO-N	74 / 133-37	0,38 / c

Bsp.- Nr.	R ^{2'}	R ^{1'}	Ausbeute (% d.Th.) Fp. (°C)	R _f [*]
14	H		59 / 99-101	0,43 / b
15	H	-CO-N(CH ₃)-C ₆ H ₁₁	80 / 169-71	0,38 / b
16	H	-CO-N(CH ₃)C ₆ H ₅	49 / 126-29	0,35 / b
17	H	-CH ₂ -CO-NH(CH ₂) ₃ CH ₃	60 / 153-54	0,32 / d
18	H	-CH ₂ -CO-NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	20 / 147-8	0,37 / d
19	H	-CH ₂ -CO-NHC ₂ H ₅	2 / 162-4	0,49 / d
20	H	-CH ₂ -CO-N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	51 / 91-3	0,55 / d

5

Patentansprüche

1. Verwendung von N-substituierten Phenothiazinen der allgemeinen Formel
(I)



in welcher

- 10 R^1 für einen Rest der Formel $-(CH_2)_a-CO-R^6$, $-(CH_2)_a-CO-NR^7R^8$ oder $-(CH_2)_b-R^9$ steht,

worin

- 15 a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

- b eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

- 20 R^6 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres durch Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,

- 25 R^7 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

- 30 R^8 Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Pyridyl, Phenyl, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Pyridyl substituiert ist,

- 20 -

oder

R^7 und R^8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-,
Morpholin-, Azacycloheptyl- oder Pyrrolidinyling bilden,

5

R^9 Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl stehen,

und deren Salze

15

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des
ZNS.

2. Verwendung von N-substituierten Phenothiazinen der Formel (I) nach
Anspruch 1, worin

20

R^1 für einen Rest der Formel $-(CH_2)_a-CO-R^6$, $-(CH_2)_a-CO-NR^7R^8$
oder $-(CH_2)_b-R^9$ steht,

worin

25

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

b eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

30

R^6 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder
Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei letzteres durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert
sein kann,

- 21 -

R⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,

R⁸ Wasserstoff, Pyridyl, Phenyl, Amino, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Pyridyl substituiert ist,

oder

R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Morpholin-, Azacycloheptyl- oder Pyrrolidinyrning bilden,

R⁹ Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R² und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,

R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

und deren Salze,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des ZNS.

3. Verwendung von N-substituierten Phenothiazinen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin

R¹ für einen Rest der Formel $-(CH_2)_a-CO-R^6$, $-(CH_2)_a-CO-NR^7R^8$ oder $-(CH_2)_b-R^9$ steht,

worin

- 22 -

a eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

b eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5 R⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei letzteres durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,

10 R⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor substituiert ist,

15 R⁸ Wasserstoff, Pyridyl, Phenyl, Amino, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Pyridyl substituiert ist,

oder

20 R⁷ und R⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Morpholin-, Azacycloheptyl- oder Pyrrolidinyrning bilden,

25 R⁹ Cyano oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R² und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,

30 R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

und deren Salze,

35 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Erkrankungen des ZNS.

- 23 -

4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von zentral degenerativen Erkrankungen.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen im Alter.
6. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe der Folgen cerebraler Durchblutungsstörungen.
7. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen und Psychosen.
8. N-substituierte Phenothiazine der Reihe
 - Phenothiazin-10-carbonsäure-N-(pyrid-4-yl)amid
 - Phenothiazin-10-carbonsäure-(N-methyl-N-phenyl)amid
 - Phenothiazin-10-carbonsäure-(N,N-di-n-butyl)amid
 - Phenothiazin-10-carbonsäure-(N-cyclohexyl-N-methyl)amid
 - 3-(2-Chlor-phenothiazin-10-yl)-propionsäure-N-ethylamid
 - 3-(2-Chlor-phenothiazin-10-yl)-propionsäure-(N-propyl)amid
 - 3-(2-Chlor-phenothiazin-10-yl)-propionsäure-(N-(pyridin-4-ylmethyl))-amid
 - 3-(Phenothiazin-10-yl)-propionsäure-(N-propyl)amid
 - Phenothiazin-10-essigsäure-diethylamid
 - Phenothiazin-10-carbonsäure-pyrrolanimid
 - Phenothiazin-10-carbonsäure-morpholinimid
 - (Phenothiazin-10-yl)-carbonsäure-azacycloheptylimid
 - (Phenothiazin-10-yl)-essigsäure-n-propylamid
 - (Phenothiazin-10-yl)-essigsäure-ethylamid
 - (Phenothiazin-10-yl)-essigsäure-di-n-propylamid
 - Phenothiazin-10-propionsäure-N-n-butylamid
 - 4-Chlor-1-(2-Chlorphenothiazin-10-yl)butan-1-on
 - 4-Chlor-1-(phenothiazin-10-yl)butan-1-on
 - Phenothiazin-10-essigsäure-n-butylamid
 - 3-(2-Chlorphenothiazin-10-yl)-N-n-butylamid.

9. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Phenothiazinen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man

5 Phenothiazin direkt mit den entsprechenden Säuren, Estern oder Amiden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base gegebenenfalls unter Schutzgasatmosphäre umsetzt

oder die entsprechenden Phenothiazinsäurechloride mit Aminen in inerten Lösemitteln gegebenenfalls in Anwesenheit einer weiteren Base umsetzt.

10

10. Arzneimittel enthaltend mindestens ein N-substituiertes Phenothiazin nach Anspruch 8 sowie übliche Formulierungshilfsmittel.

PCT/

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/54 C07D279/30 C07D279/28 C07D279/26

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 95/03212

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

on of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

FR,A,2 303 542 (PIERRE FABRE S. A.) 8
October 1976
see the whole document

1-10

FR,A,2 689 013 (RHONE-POULENC RORER
(S.A.)) 1 October 1993
see the whole document

1-10

CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 89, no. 23,
4 December 1978
Columbus, Ohio, US;
abstract no. 190804,
NAZAROVA L. S. ET AL. 'Azacycloalkanes'
see abstract
& KHIM.-FARM.. ZH.,
vol. 12, no. 6, 1978 USSR,
pages 84-89,

1-10

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/03212

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4833138	23-05-89	NONE	
FR-A-2326194	29-04-77	NONE	
FR-A-2303542	08-10-76	NONE	
FR-A-2689013	01-10-93	CA-A- 2129962	14-10-93
		EP-A- 0633780	18-01-95
		WO-A- 9319757	14-10-93
		JP-T- 7505376	15-06-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03212

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K31/54 C07D279/30 C07D279/28 C07D279/26 C07D417/12		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 17, 26.April 1982 Columbus, Ohio, US; abstract no. 142872, 'Antitumor phenothiazine derivatives.' siehe Zusammenfassung & JP,A,81 166 183 (SHOWA DENKO K.K.) in der Anmeldung erwähnt ---	1-10
A	US,A,4 833 138 (J. W. OLNEY) 23.Mai 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
A	FR,A,2 326 194 (PIERRE FABRE S. A.) 29.April 1977 siehe das ganze Dokument ---	1-10
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. November 1995		Abscendedatum des internationalen Recherchenberichts 12.12.95
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int.ionales Aktenzeichen
PCT/EP 95/03212

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FR,A,2 303 542 (PIERRE FABRE S. A.) 8.Oktober 1976 siehe das ganze Dokument ----	1-10
A	FR,A,2 689 013 (RHONE-POULENC RORER (S.A.)) 1.Oktober 1993 siehe das ganze Dokument ----	1-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 89, no. 23, 4.Dezember 1978 Columbus, Ohio, US; abstract no. 190804, NAZAROVA L. S. ET AL. 'Azacycloalkanes' siehe Zusammenfassung & KHIM.-FARM.. ZH., Bd. 12, Nr. 6, 1978 USSR, Seiten 84-89, -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03212

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4833138	23-05-89	KEINE	
FR-A-2326194	29-04-77	KEINE	
FR-A-2303542	08-10-76	KEINE	
FR-A-2689013	01-10-93	CA-A- 2129962	14-10-93
		EP-A- 0633780	18-01-95
		WO-A- 9319757	14-10-93
		JP-T- 7505376	15-06-95

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.